抗生素引发肠易激综合征的机制探讨

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0500

胡佳艳 1　吕咪 1　王凤云 2*

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82174363）
1.100700 北京市 中国中医科学院研究生院 2.100091 北京市 中国中医科学院西苑医院
*通讯作者：王凤云，主任医师，教授，E-mail:wfy811@163.com
[摘要] 抗生素使用在临床中极为普遍，其长期使用可能引发的诸多不良反应被大家熟知，但其对肠易激综合征（Irritable Bowel Syndrome IBS）的影响却鲜少被提及，尽管非吸收性抗生素利福昔明已被推荐用于非便秘型肠易激综合征的治疗，但其反复使用可能带来的问题尚不清楚；另一方面全身性抗生素的广泛使用已被发现与 IBS 发展呈正相关，故本文总结了相关研究并提出了抗生素使用引发 IBS 机制的几点猜想，旨在为进一步研究 IBS 提供思路和参考。
[关键词] 抗生素；肠易激综合征；肠道菌群；肠黏膜屏障

The mechanism of antibiotic induced irritable bowel syndrome

Hu Jia Yan[1]　Lv Mi[1]　Wang Feng Yun[2*]

1. 100700 Beijing Graduate School，China Academy of Chinese Medical Sciences，2. 100091 Beijing Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

Abstract: The use of antibiotics is extremely common in clinical practice, and many adverse reactions that may be caused by long-term use are well known, but their effects on irritable bowel syndrome (Irritable Bowel Syndrome IBS) are rarely mentioned, although non-absorbable antibiotics benefit rifaximin has been recommended for the treatment of non-constipating irritable bowel syndrome, but the possible problems caused by its repeated use are not clear; on the other hand, the widespread use of systemic antibiotics has been found to be positively associated with the development of IBS, Therefore, this paper summarizes the relevant research and puts forward some conjectures on the mechanism of IBS caused by antibiotic use, aiming to provide ideas and references for further research on IBS.

Key words: antibiotic; irritable bowel syndrome; intestinal flora; intestinal mucosal barrier

功能性胃肠疾病（Functional gastro intestinal disorder FGIDs）包含了一系列慢性或反复出现的胃肠道症状，这些症状没有已知的潜在结构改变或生化原因。IBS 是其中较为广泛认识的疾病，以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状，与排便相关或伴随排便习惯如频率和（或）粪便性状改变。传统上，根据粪便模式的不同将 IBS 分为四种亚型:便秘型 IBS(IBS-C)、腹泻型 IBS(IBS-D)、混合排便习惯型 IBS(IBS-M)或未分类的 IBS(IBS-U)。我国 IBS 总体患病率为 1.4%-11.5%[1]，一项 meta 分析显示，使用 RomeIII 标准时 IBS 的全球患病率为 9.2%，使用 RomeIV 标准时为 3.8%[2]。IBS 虽然不至于影响患者生命，但却给患者的生活带来了极大的影响，在一项研究中，IBS 患者表示，他们愿意接受一种假设的药物，以 10%的死亡风险换取 99%的症状缓解机会[3]。IBS 的发病机制目前尚未被完全阐明，普遍认可的发病机制包括脑-肠轴互动异常、内脏高敏反应、小肠细菌过度生长（Small Intestinal Bacterial Overgrowth SIBO）、肠道低度炎症等，目前，相关研究已经意识到了抗生素对 IBS 疾病发生、发展的不良影响。

1、抗生素使用可能引发 IBS

抗生素临床上广泛用于各种感染性疾病，包括肠道炎症。全身性抗生素如新霉素、四环素等已被发现可以成功减少 SIBO，利福昔明作为肠道不可吸收抗生素抗生素,含有额外的吡啶咪唑环，使其成为一种水溶性差、吸收率最低（<0.4%）的利福霉素[4],对包括肠道病原体在内的肠道革兰氏阴性细菌具有体外活性,对小肠细菌尤其有效，因此被推荐用于非 IBS-C 患者。利福昔明治疗非 IBS-C 的作用机制目前并不明确，可能的机制包括治疗 SIBO，增加 IBS 患者肠道微生物丰度、改善胃肠道黏膜炎症、阻止胃肠道通透性增加的发展等[5]，但利福昔明作为肠道局部作用的抗生素并不能代表那些具有全身作用的抗生素，相关指南共识也并未推荐其他抗生素用于 IBS 的治疗。抗生素对于 IBS 的发生发展具有两面性，正如各种证据所显示的那样，抗生素可能是 IBS 和其他 FGIDS 发展的一个风险因素。早期的一项安慰剂对照研究显示，子宫切除术后预防性使用抗生素的妇女 IBS 症状

增加[6]。一项对近 26000 名患者进行的大型回顾性研究发现，大环内酯类或四环素类药物的暴露与 IBS 的发生显著相关[7]，在一项前瞻性病例对照研究中，作者也发现肠外感染的抗生素治疗与 FGIDs(OR=1.90;95%CI1.21-2.98)和单独的 IBS(OR=2.30;95%CI1.22-4.33)显著相关[8]。越来越多的研究注意到了抗生素使用与 IBS 疾病的发生以及相关症状加重之间的关系，表 1 列举了相关研究。

表1　抗生素使用是IBS的危险因素文献总结

研究对象	研究类别	结论	诊断标准	参考文献
非胃肠道疾病抗生素使用者/未使用者	病例对照研究	在抗生素使用后的4个月内发生功能性胃肠道症状的风险增加了3倍		Maxwell P R，Rink E，Kumar D，et al. Antibiotics increase functional abdominal symptoms[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2002, 97(1):104-108.
上海市松江区45个社区的居民	横断面研究	服用过抗生素的人群患IBS的风险增加2.949倍	罗马III	沈峰，李定国，周惠清，等. 上海市松江社区居民肠易激综合征流行病学调查[J]. 中华消化杂志，2011, 31(10):6.
使用过抗生素的FGIDs患者/健康对照者	病例对照研究	在logistic回归模型中，使用抗生素治疗非胃肠道感染与FGIDs的发展相关（优势比=1.90）	罗马II	Zinsmeister, A, R, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2015.
沙门氏菌感染使用抗生素者/未使用者	病例对照研究	在急性胃肠炎期间，使用抗生素治疗的患者清除感染后的消化症状(呕吐、腹痛、腹泻)明显更高。		Barbara G，Stanghellini V，Berti-Ceroni C，et al. Role of antibiotic therapy on long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after Salmonella infection[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2000, 14(9):1127–1131.
pubmed检索文献	系统性综述	前一年抗生素的使用与肠易激综合征风险的增加有关；对于PI-IBS的发展，如果在胃肠炎时使用抗生素，发生的几率会增加		Chey W D，Shah E D，Dupont H L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review[J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2020, 13.
使用广谱抗生素的成年人	回顾性研究	使用广谱抗生素—特别是大环内类或四环素—可能与肠易激综合征的发生有关	罗马III	Villarreal A A，Aberger F J，Benrud R，et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome.[J]. Wmj, 2012, 111(1):17-20.
无症状个体	队列研究	抗生素的使用是无症状个体发生肠易激综合征的危险因素(OR= :1.8)	罗马III	Rindom K L，Line E A，Peter B. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2018, 53:1-4.
使用强力霉素患者/未使用者	横断面研究	强力霉素暴露与IBS发病增加相关(发展中国家优势OR=6.99;发达国家OR=6.93)		Lee T W，Russell L，Deng M，et al. Association of doxycycline use with the development of gastroenteritis, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Australians deployed abroad[J]. Internal Medicine Journal, 2013, 43(8):919-926.
结肠镜检查前后14天有抗生素暴露/无抗生素暴露	回顾性队列研究	筛查性结肠镜检查后14天内的抗生素暴露与随后发生肠易激综合征的几率增加有关	罗马IV	Vajravelu R K，Shapiro J M，Ni J，et al. Risk for Post-Colonoscopy Irritable Bowel Syndrome in Patients with and without Antibiotic Exposure: A Retrospective Cohort Study[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2021.
新生儿	前瞻性队列研究	早产和新生儿在生命最初几个月使用抗生素与FGIDs的发生率增加有关	罗马III	Salvatore S，Baldassarre M E，Mauro A D，et al. Neonatal Antibiotics and Prematurity Are Associated with an Increased Risk of Functional Gastrointestinal Disorders in the First Year of Life[J]. Journal of Pediatrics, 2019, 212.
IBS患者/健康对照者	横断面研究	前一年的抗生素使用，与IBS独立且强烈相关		Agnello M，Carroll L N，Imam N，et al. Gut microbiome composition and risk factors in a large cross-sectional IBS cohort[J]. BMJ Open Gastroenterology, 2020, 7(1).

2、抗生素促进 IBS 发生的可能机制

2.1 降低肠道微生物多样性、抑制其代谢能力

众所周知，IBS 的发病可能与肠道微生物失调有关。胃肠道微生物群构成了一个与宿主共生关系的生态系统，发挥着代谢、结构和保护功能。对无菌动物的研究强调了这一点，在无菌动物中，没有微生物会导致感染易感性增加和黏膜免疫系统发育不良[9]。微生物的存在有助于胃肠道功能。目前对 IBS 患者较为一致的结论是肠道中优势菌群含量显著降低、微生物总体的多样性和稳定性普遍降低。已知抗生素使用会对微生物群落和免疫力造成长期影响，这可能导致疾病易感性增加以及促进疾病的进一步发展变化，生命早期抗生素暴露则影响更大[10]。刘军[11]等人在对不同抗生素对小鼠肠道菌群动态变化的影响的研究中发现，不同抗生素处理后小鼠肠道菌群多样性均显著降低，且处理时间越长菌群多样性降低幅度越大，菌群种类越少。这似乎为抗生素促进 IBS 的发生提供了理论依据。另有研究表明[12]，抗生素抑制或杀灭正常肠道菌群，显著降低肠道菌群的代谢能力，主要表现在短链脂肪酸、丙酸和丁酸的总含量上，部分产乙酸菌群也被抑制，这可能与抗生素对肠道内产生短链脂肪酸的优势菌群具有抑制或杀灭作用有关。短链脂肪酸对人体能量代谢、肠道内环境稳定、减轻肠道内的炎症反应及促进肠粘膜修复有着重要作用。可吸收抗生素，即使用于肠外疾病，也需要消化道的消化吸收，无论如何都会攻击微生物菌群，因为它们在我们体内广泛、系统地扩散。这种现象会导致肠道微生物群受损，从而增加对相关疾病的易感性。抗生素确实会改变肠道菌群组成，因此常被用来作为肠道菌群失调模型的造模剂。Korpela 等[13]研究发现，大环内酯类暴露后，肠道菌群总体恢复至少需要 6 个月，双歧杆菌属恢复需要 6 个月，而乳杆菌属 24 个月无法恢复。此外，TarkanKarakan[14]等人注意到了抗生素在脑-肠-微生物轴中的作用，他们认为肠道微生物群在通过脑-肠-微生物轴调节大脑功能和行为方面起着至关重要的作用。早期接触抗生素与精神疾病风险增加有关，可能会引发儿童自闭症、阿尔兹海默症等。可能的机制是抗生素对肠道微生物群

的消耗导致小胶质细胞缺陷，因为小胶质细胞可以通过微生物群衍生的代谢物（如 SCFA）恢复，因此，抗生素可能会最终导致微生物代谢产物（如 SCFA）的改变，而 SCFA 可能是中枢神经系统炎症的调节因子。鉴于 IBS 脑肠互动异常的可能机制，抗生素会不会通过其神经效应来通过脑肠轴作用引发 IBS 也未可知。

2.2 损害上皮屏障功能

一项大型系统回顾发现[15]，在成人和所有儿童 IBS 研究中，特别是在 IBS-D 和感染后肠易激（PI-IBS）亚型中，屏障功能障碍存在很大比例且大多数研究表明屏障功能丧失与腹痛和肠功能改变等症状呈正相关，其潜在的驱动因素可能包括肥大细胞激活，微生物组变化，饮食和介质，如血管活性肠多肽，血清素，丝氨酸蛋白酶等。与健康人相比，IBS 患者的肠道通透性增加。一项研究[16]发现胰蛋白酶-3 蛋白在 IBS 患者结肠上皮中的表达高于健康人，而胰蛋白酶-3 与肠易激综合征患者的上皮通透性增加、结肠活检中粘膜下神经元的信号传导增加以及在体内诱导内脏高敏感性有关。最近的动物和人类研究表明，恢复屏障功能可分别纠正 IBS 的内脏过敏[17]和疼痛[18]。YuliiaHolota[19]等用头孢曲松 300mg/kg，静脉注射，连续 14 天作用于雄性大鼠，显微镜下观察结肠黏膜功能状态，发现停用头孢曲松 56 天后，结肠黏膜厚度、隐窝深度、肠细胞高度、肠细胞核面积较对照组减少，杯状细胞数量增加了 1.2 倍。这些结果表明，抗生素作用的长期变化会导致肠道屏障的形态重塑和上皮通透性增加，这是肠道炎症的特征。抗生素使用损害上皮屏障可能通过直接作用也可能是通过引起肠道菌群失调而诱发。国内的研究发现长时间的肠道菌群失调会导致肠道稳态被破坏，表现为肠黏膜屏障的破坏加重，肠道中炎症因子的含量逐渐上升[20]。肠道菌群部分有益菌减少，致病菌明显增多，可能通过增强丝氨酸蛋白酶活性激活 PAR2/ERK 信号通路，使紧密连接蛋白表达异常，进而导致肠道屏障功能改变[21]。这或许为抗生素促进 IBS 发生提供了可能。

2.3 改变细胞因子的产生

细胞因子是由免疫细胞（如巨噬细胞、单核细胞、T 细胞等）和某些非免疫细胞（内皮细胞、纤维母细胞等）经刺激而合成分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。根据其作用可分为促炎因子和抗炎因子，抗炎因子和促炎因子的失衡在 IBS 的发病中起着重要作用。有研究发现 IBS 患者中存在外周血或肠黏膜的持续低度炎症，与对照组相比，IBS 患者的促炎细胞因子如 IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、MIP-1β、IFN-γ、TNF-α 升高和抗炎因子如 IL-10 的表达降低，炎症细胞因子与症状强度和生活质量之间存在显著相关性[22,23]，提示 IBS 存在肠黏膜低度炎症反应，这在 PI-IBS 患者中表现得更明显，且其临床症状会更重[24]。这似乎为抗生素治疗 IBS 提供了理论支持，但胡润芳[25]等人在研究生命早期使用抗生素对新生大鼠细胞因子平衡的影响中发现抗生素使用使得呼吸道淋巴细胞、中性粒细胞浸润明显增加，这一结果显然与临床上抗生素治疗细菌性肺炎时白细胞由高到低不同，提示早期抗生素使用造成呼吸道炎症反应细胞浸润增加并不是抗生素杀灭细菌直接结果，可能与抗生素造成体内优势菌群失调所激发的免疫失衡有关。异常增多的炎症细胞及细胞因子会破坏肠道黏膜屏障的完整性，并可使肠道菌群发生异位，结肠短期炎症反应，会产生类似于 PI-IBS 的超敏状态。故虽然抗生素能够抑制炎性介质和炎性细胞因子的产生来发挥抗炎作用，但抗炎并不等于抗菌，抗生素用于治疗 IBS 主要取其抗菌作用，不可盲目使用。且如前所述，抗生素使用导致肠道菌群紊乱会破坏肠黏膜屏障，当肠黏膜屏障破坏时，肠道各种抗原因此容易透过受损的肠黏膜屏障激活肠黏膜免疫系统，导致肥大细胞、淋巴细胞、内分泌细胞的增加，进而可通过脑-肠轴使肠道敏感性增加导致腹痛、腹泻等 IBS 症状[26,27]。

2.4 产生耐药菌

提到抗生素一定会想到的是耐药菌的产生。一定程度上，抗生素对细菌起着筛选作用，清除敏感菌，留下耐药菌。IBS 的慢性、复发性使得抗生素可能会被反复运用，这样的筛选作用也就可能持续作用。尽管在一项回顾性研究中，作者回顾 2007 年至 2011 年间在三级医疗中心就诊的患者的病历，发现在最初对利福昔明有反应的受试者中，超过 75%的人进一步的再治疗也有反应，且治疗效果没有显著减少，连续重复治疗的有效时间也没有变化。即利福昔明在真实的临床实践中，对非 IBS-C 患者的再治疗成功达 5 次，且持续时间和效果均未减少[28]。但利福昔明耐药菌株已被发现。有研究者在给予利福昔明 1800mg/d，连续 3 个治疗周期 10 天的患者中发现耐利福昔明双歧杆菌分离株[29]，在另一项研究中，在治疗结束后很长时间内口服利福昔明(400mg，每天两次，连续 7 天)的患者皮肤上发现了利福平耐药葡萄球菌[30]。因此,利福昔明高剂量、长期反复治疗ＩＢＳ不仅可能会引起自身耐药,还可能会引起同类抗生素耐药，这对于利福平治疗感染性疾病如肺结核无疑是一种噩耗[31]。尽管利福昔明等抗生素产生微

生物耐药性的风险似乎很低，但我们也不能肯定我们没有为未来的问题埋下隐患，尤其是在患者接受多次治疗的情况下。众所周知，抗微生物药物耐药性的潜力随着治疗剂量、持续时间和频率的增加而大大增加，长期使用抗生素会导致健康肠道菌群耐药基因水平发生转移，使细菌产生多重耐药，影响共生菌菌群结构，从而破坏正常的肠道黏膜屏障。且有专家提出抗生素的作用可能在个体中是累积的[32]，我们从出生就从母亲那里继承了一部分微生物，所以进一步的假设是环境对微生物组的影响(包括抗生素和饮食暴露)是代代累积的。耐抗生素致病菌大量繁殖会产生毒素加速肠道蠕动，不仅使肠道粘膜免疫应答模式发生改变、肠道生理屏障功能下降，并且加重肠道炎症反应，进而导致腹泻，甚至引起内源性感染。抗生素抗性基因的长期存在加大了耐抗生素致病菌产生的可能，我们并不清楚这些耐药菌可能会对我们的肠道甚至是全身造成什么影响，在没有选择压力的情况下，耐抗生素菌株可以在人类宿主环境中持续存在，其长期影响我们不得而知。

3、抗生素治疗 IBS 指征的不确定性

使用抗生素治疗 IBS 的理由是基于两个因素。一方面是观察到部分 IBS 患者氢呼吸试验阳性，提示 SIBO，另一方面是假设肠道微生物组，特别是细菌，在 IBS 的病理生理中起作用。

3.1 SIBO 的诊断标准存在争议

目前 SIBO 的诊断主要依靠呼气试验和小肠抽吸培养。目前认为 SIBO 诊断的金标准是近端小肠抽吸液培养计数，阳性检测标准为菌落数＞1×10^5CFU/ml[33]，也有认为＞1×10^3CFU/ml 即可确诊[34]，但当诊断标准降为＞1×10^3CFU/ml 时，IBS 和对照组中 SIBO 的患病率增加了 2 倍以上[35]。这是一种侵入性方法，缺乏普遍接受性，并具有内镜检查的常见风险，且容易受到口腔微生物或唾液的交叉污染，不能对更远端的小肠进行取样。因此目前临床多采用呼气试验，常见的呼气实验包括葡萄糖呼气试验（GBT）和乳果糖呼气试验（LBT）。诊断标准是 90min 内氢气浓度比基线高 20ppm，2h 内甲烷浓度比基线增加 10ppm，以乳果糖为底物时，可观察到典型的双峰图形，即异常小肠酵解的“小肠峰”以及随后到达结肠所产生的“结肠峰”，第 1 个峰值必须在 90min 内出现才能判断为阳性，但目前又认为双峰图形并非诊断所必需[34]。葡萄糖容易在近端小肠被吸收，很少到达结肠，这意味着其只能检测近端 SIBO，然而，阴性的 GBT 并不能排除 SIBO 只影响远端小肠，因此 GBT 可能更倾向于特异性而不是敏感性；乳果糖是一种不可吸收的双糖，通常由结肠细菌代谢，这应该可以检测出小肠内任何地方的细菌过度生长，因此与 GBT 不同，LBT 更倾向于敏感性而非特异性。根据 Khoshini[36]等人的系统评价，与小肠抽吸培养相比，乳果糖的敏感性范围为 31%至 68%，特异性范围为 44%至 100%，而葡萄糖呼气试验的敏感性范围为 20%到 93%，特异性范围是 30%至 86%。文献中 IBS 患者 SIBO 的患病率差异很大，从 4%到 84%不等[37]，可能与 SIBO 诊断方法、诊断标准、IBS 不同亚型以及所在地域不同有关。与小肠抽吸相比，呼气测试诊断 SIBO 的阳性率要更高[35]，两者的诊断符合率为 65%[38]，这表明呼气试验可能高估了 IBS 患者中 SIBO 的患病率，且使用一种测试方法可能不能明确诊断 SIBO，可能需要进行额外的测试，特别是对于症状持续且 SIBO 可能性高的患者。抗生素治疗 IBS 主要是基于 IBS 的 SIBO 阳性，但鉴于两者之间的关联性尚未可知、目前尚缺乏 SIBO 诊断的金标准以及常用的呼气试验阳性结果可能偏高等原因，抗生素治疗 IBS 在具体运用上还需明确 IBS 患者是否确实存在 SIBO 阳性，评估抗生素使用的效益与不良反应之间的平衡。

3.2 临床上肠道微生物失调难以确定

抗生素是根据经验来治疗症状的，通常没有微生物失调的证据。目前大多数关于 IBS 肠道微生物的研究都集中在粪便微生物群落上，而临床医生尤其是门诊医生很少使用粪便微生物检测以明确患者是否存在某些致病菌，检查粪便微生物群仍然主要研究人员的工具，而并非临床医生，我们没法可靠地解释粪便微生物群，也没法确定其一定与 IBS 的病理存在联系并因此靶向的进行抗生素治疗。另一方面粪便微生物群是否可以完全代表肠道微生物群呢？答案应该是否定的。国内的研究者分别取了 IBS-D 患者和健康对照者的十二指肠黏膜、十二指肠腔、直肠黏膜和直肠肠腔的四个样本，发现来自不同肠道部位的微生物群落具有不同的微生物组成，这主要是由于细菌在不同肠道部位的定殖，这一结果证实粪便微生物群落不能完全代表肠道微生物群落，并认为在这些特定地点的微生物群落中，直肠黏膜微生物群落更适用于 IBS-D 的诊断[39]。因此，基于肠道微生物在 IBS 的病理中的作用来使用抗生素仍有待商榷。以上并非是否认 SIBO 以及肠道微生物在 IBS 发生发展中的作用，而是应在明确 IBS 确实有相应指征的时候使用抗生素，但目前相应指征的明确并未有很多简便、肯定的办法，结合抗生素使用的诸多不良反应，应谨慎使用抗生素来治疗 IBS。

4、总结

相关研究已经注意到了抗生素使用对人体的不利影响，抗生素的使用已经有所限制，但是抗生素处方数量的庞大仍然是无法估量的，抗生素应用的重要性和必然性使得抗生素导致的诸多问题并未得到很好的解决，尽管就 IBS 本身的抗生素治疗已经有了利福昔明这一相对安全的抗生素取代全身性抗生素，但是对于其他疾病，全身性抗生素仍无法替代。本文总结了相关研究抗生素引发 IBS 的文献，并提出了可能的几点机制以及抗生素用于治疗 IBS 的指征的不确定性

抗生素作为 IBS 的危险因素的研究目前还存在几个问题。第一、目前相关研究还很少，尤其是我国，只有少数文章简单提及，并未进行深入的探讨,国外虽然有一部分文章较为详细的讨论了抗生素与 IBS 的关系并进行了相关的研究，但文章数量并不多；第二、目前的研究多是回顾性研究，可能会存在回忆偏倚以及转诊偏见，即病情越长使用抗生素的可能性就越大，抗生素类型和处方适应症对 IBS 的影响也并未涉及；第三、研究中并未注意到因果关系，比如容易引发感染进而使用抗生素的人群可能也更容易发生 IBS，并不清楚是否是单纯由于抗生素使用而引发的 IBS，且抗生素使用期间的其他已经明确是 IBS 危险因素的因素如饮食、情绪未考虑进去；第四、抗生素使用对 IBS 不同亚型产生的影响并未明确，但初步猜想应该是以引发 IBS-D 为主，相关机制可能与抗生素腹泻类似，但矛盾的是抗生素也主要治疗 IBS-D；第五也是最重要的一点，针对抗生素引发 IBS 相关机制并不清楚，其可能的方向有很多，这应该成为今后的研究重点。

作者贡献：胡佳艳：提出主题、写作思路并进行论文写作；吕咪：对论文初稿进行评论及审校；王凤云：对论文终稿进行审校、监督管理，对文章整体负责。

参考文献:

[1]. 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.2020 年中国肠易激综合征专家共识意见[J].中华消化杂志,2020,40(12):16.

[2]. Oka, P. *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **5**, 908-917, doi:10.1016/s2468-1253(20)30217-x (2020).

[3]. Shah, S. L., Janisch, N. H., Crowell, M. & Lacy, B. E. Patients With Irritable Bowel Syndrome Are Willing to Take Substantial Medication Risks for Symptom Relief. *Clin Gastroenterol Hepatol* **19**, 80-86, doi:10.1016/j.cgh.2020.04.003 (2021).

[4]. Gupta, K., Ghuman, H. S. & Handa, S. V. Review of Rifaximin: Latest Treatment Frontier for Irritable Bowel Syndrome Mechanism of Action and Clinical Profile. *Clin Med Insights Gastroenterol* **10**, 1179552217728905, doi:10.1177/1179552217728905 (2017).

[5]. Chey, W. D., Shah, E. D. & DuPont, H. L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol* **13**, 1756284819897531, doi:10.1177/1756284819897531 (2020).

[6]. Alun-Jones, V., Wilson, A. J., Hunter, J. O., Robinson, R. E. J. J. o. O. & Gynaecology. The Aetiological Role of Antibiotic Prophylaxis with Hysterectomy in Irritable Bowel Syndrome. **5**, 22-23 (2009).

[7]. Villarreal A A , Aberger F J , Benrud R , et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome.[J]. Wmj, 2012, 111(1):17-20.

[8]. Paula, H. *et al.* Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* **27**, 1580-1586, doi:10.1111/nmo.12655 (2015).

[9]. Shanahan, F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **16**, 915-931, doi:10.1053/bega.2002.0342 (2002).

[10]. Roubaud-Baudron, C. *et al.* Long-Term Effects of Early-Life Antibiotic Exposure on Resistance to Subsequent Bacterial Infection. *mBio* **10**, doi:10.1128/mBio.02820-19 (2019).

[11]. 刘军 *et al.* 基于 16S rRNA 基因测序比较分析不同抗生素干预对小鼠肠道菌群动态变化的影响. **49**, 8 (2021).

[12]. 李想. 婴幼儿社区获得性肺炎使用抗生素后肠道菌群代谢改变的探讨[D]. 苏州大学.

[13]. Korpela, K. *et al.* Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* **7**, 10410, doi:10.1038/ncomms10410 (2016).

[14]. Karakan, T. *et al.* Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients* **13**, doi:10.3390/nu13020389 (2021).

[15]. Hanning N , Edwinson A L , Ceuleers H , et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2021, 14:175628482199358.

[16]. Rolland-Fourcade, C. *et al.* Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut* **66**, 1767-1778, doi:10.1136/gutjnl-2016-312094 (2017).

[17]. Long, Y. *et al.* MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol Motil* **30**, e13348, doi:10.1111/nmo.13348 (2018).

[18]. Zhou, Q. *et al.* Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* **68**, 996-1002, doi:10.1136/gutjnl-2017-315136 (2019).

[19]. Holota, Y. *et al.* The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One* **14**, e0220642, doi:10.1371/journal.pone.0220642 (2019).

[20]. 李娜, 赵玉民, 陈正元, 等. 抗生素诱导肠道菌群失调对肠黏膜屏障和肝脏功能的动态影响[J]. 动物营养学报, 2019(3):10.

[21]. 宋军, 侯晓华. 胃肠道感染与功能性胃肠病研究现状[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019,

[22]. Bennet, S. M. P. *et al.* Systemic cytokines are elevated in a subset of patients with irritable bowel syndrome but largely unrelated to symptom characteristics. *Neurogastroenterol Motil* **30**, e13378, doi:10.1111/nmo.13378 (2018).

[23]. Choghakhori, R., Abbasnezhad, A., Hasanvand, A. & Amani, R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* **93**, 34-43, doi:10.1016/j.cyto.2017.05.005 (2017).

[24]. 代迎欢. 肠易激综合征患者临床特征和细胞因子的表达[D]. 重庆医科大学, 2017.

[25]. 胡润芳, 袁方, 郭盛, 等. 生命早期使用抗生素对新生大鼠细胞因子平衡的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 030(011):863-866.

[26]. Gonzalez-Castro, A. M. *et al.* Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* **32**, 53-63, doi:10.1111/jgh.13417 (2017).

[27]. Sundin, J., Rangel, I., Kumawat, A. K., Hultgren-Hornquist, E. & Brummer, R. J. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients. *Scand J Gastroenterol* **49**, 1068-1075, doi:10.3109/00365521.2014.926982 (2014).

[28]. Pimentel, M. *et al.* Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* **56**, 2067-2072, doi:10.1007/s10620-011-1728-5 (2011).

[29]. Brigidi P , Swennen E , Rizzello F , et al. Effects of Rifaximin Administration on the Intestinal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis[J]. Journal of Chemotherapy, 2002, 14(3):290.

[30]. Valentin, T. *et al.* Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* **62**, 34-38, doi:10.1016/j.jinf.2010.11.004 (2011).

[31]. 岑泳欣, 王立生. 利福昔明治疗肠易激综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(4):5.

[32]. Blaser, M. J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* **352**, 544-545, doi:10.1126/science.aad9358 (2016).

[33]. Ghoshal, U. C. & Ghoshal, U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Other Intestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am* **46**, 103-120, doi:10.1016/j.gtc.2016.09.008 (2017).

[34]. Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D. & Rao, S. S. C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* **115**, 165-178, doi:10.14309/ajg.0000000000000501 (2020).

[35]. Shah, A. *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol* **115**, 190-201, doi:10.14309/ajg.0000000000000504 (2020).

[36]. Khoshini, R., Dai, S. C., Lezcano, S. & Pimentel, M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* **53**, 1443-1454, doi:10.1007/s10620-007-0065-1 (2008).

[37]. Chen, B., Kim, J. J., Zhang, Y., Du, L. & Dai, N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* **53**, 807-818, doi:10.1007/s00535-018-1476-9 (2018).

[38]. Erdogan, A. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil* **27**, 481-489, doi:10.1111/nmo.12516 (2015).

[39]. ZhuX,HongG,LiY,etal.Understanding of the Site-Specific Microbial Patterns towards Accurate Identification for Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome[J].Microbiologyspectrum,2021,9(3):e01255-21.